

ANNEXE IV

Conclusions scientifiques

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

La co-infection par les virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC) n'est pas rare au vu de leurs modes de transmission communs. L'infection par le VHC est connue pour induire une suppression de la réplication du VHB chez les patients co-infectés. Les aspects virologiques et immunologiques de la co-infection VHB/VHC ne sont pas totalement compris. Même si l'activité et la progression de la maladie hépatique sont généralement plus sévères en présence d'une infection double, la réplication du VHB est souvent réprimée en cas d'une co-infection par le VHC. Les recommandations de l'EASL (European Association for the Study of the Liver, Association européenne pour l'étude du foie) sur le traitement de l'hépatite C font référence au risque potentiel de réactivation du VHB pendant ou après l'élimination du VHC.

Les antiviraux à action directe (AAD) ont pour cible des protéines non structurales spécifiques du virus de l'hépatite C et induisent une perturbation de la réplication et de l'infection virales. En raison de leur efficacité plus élevée contre le VHC et de leur manque d'activité contre le VHB, le risque de réactivation du VHB peut être plus important avec les traitements plus récents de l'infection à VHC qu'avec les traitements à base d'interféron déjà approuvés. Des publications (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) ont décrit une augmentation de la charge virale du VHB après un rapide déclin de la charge virale du VHC chez des patients traités par des antiviraux à action directe (AAD) dans le cadre de schémas sans interféron, et d'autres cas ont également été identifiés par le système EudraVigilance. Certains des cas identifiés avec des AAD ont présenté une évolution grave, notamment une aggravation de l'état hépatique et au moins un cas où le patient a nécessité une transplantation hépatique.

À l'heure actuelle, les informations sur le produit relatives aux produits actuellement autorisés ne mentionnent pas la réplication du VHB survenant après le début du traitement de l'infection à VHC par AAD, et, en raison de la gravité des effets décrits, de la nécessité d'une intervention sur la réplication du VHB et de la plausibilité biologique de la réplication, il a été estimé qu'un examen plus approfondi se justifiait. La procédure de saisine actuelle a été démarrée par la Commission européenne (CE) en vue de permettre un examen plus approfondi du risque lié à la réplication du virus de l'hépatite B après le début du traitement par AAD et d'émettre des recommandations sur les mesures adéquates à adopter pour minimiser ce risque.

Grâce à l'instauration de ce réexamen, les résultats d'une étude (Reig et al. 2016) réalisée entre octobre 2014 et décembre 2015 dans les services d'hépatologie de quatre hôpitaux universitaires espagnols chez des patients traités par AAD atteints d'hépatite C chronique et ayant des antécédents de carcinome hépatocellulaire (CHC), ont indiqué une récurrence précoce et imprévue du CHC.

Il a été estimé qu'en plus du risque lié à la réactivation du virus de l'hépatite B, le risque de carcinome hépatocellulaire doit également faire l'objet d'un examen plus approfondi et l'adoption de mesures adéquates doit être envisagée en vue d'optimiser l'utilisation sûre et efficace de ces médicaments. La Commission européenne a donc élargi le champ d'application de la procédure en avril 2016 en vue de permettre la prise en compte d'autres données pour évaluer le risque de carcinome hépatocellulaire et son impact sur le rapport bénéfice/risque de tous les AAD dans le cadre du traitement de l'hépatite C chronique.

Étant donné que ces deux demandes liées à la procédure déclenchée résultent de l'évaluation de données issues d'activités de pharmacovigilance, la CE a demandé l'avis à adopter par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) sur base d'une recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Au cours de son évaluation, le PRAC a pris en considération toutes les données soumises par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) ainsi que des données issues de la littérature et des données supplémentaires provenant d'un groupe scientifique consultatif relatives au risque de réactivation de l'hépatite B et au risque de récurrence et d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire.

Réactivation du virus de l'hépatite B

Concernant le risque de réactivation de l'hépatite B, étant donné que l'infection chronique par l'hépatite B (Ag HBs +) constituait généralement un critère d'exclusion et que la collecte de données relatives à la sérologie et l'ADN du VHB n'était pas obligatoire dans le cadre du programme de développement des AAD, il n'existe que peu de données sur la réactivation de l'hépatite B issues des essais cliniques terminés. La plupart des données sur la réactivation du VHB sous AAD ont donc été collectées après la commercialisation des médicaments.

Les données disponibles indiquent que la réactivation de la réplication du VHB peut survenir chez les patients co-infectés par le VHB et le VHC avec toute forme de traitement efficace dans le cadre du traitement d'une infection chronique active par le VHC. La plupart du temps, la réactivation peut survenir chez les sujets ayant des taux détectables d'Ag HBs et une réplication active du VHB de tout niveau, évaluée par des taux mesurables d'ADN-VHB, mais elle peut également survenir chez des sujets sans taux détectables d'Ag HBs mais présentant des taux détectables d'anticorps anti-HBc, dont un faible pourcentage peut également présenter des niveaux variables de réplication active du VHB.

Même si des cas sévères et parfois fatals de réactivation du VHB ont été décrits dans la littérature, les données disponibles indiquent que la réactivation de la réplication du VHB peut le plus souvent être légère et sans conséquences cliniques. L'impact des caractéristiques de l'infection chronique à VHC (p. ex. génotype du VHC, charge virale et stade histopathologique) sur le risque de réactivation du VHB n'a pas pu être clarifié sur base des données disponibles. On peut néanmoins présumer que les patients atteints d'une maladie hépatique de stade plus avancé peuvent présenter un risque plus élevé de complications cliniques sévères si une réactivation du VHB devait survenir. De manière générale, la réactivation survenait peu après l'instauration du traitement d'une manière indiquant une corrélation avec la réduction rapide de la charge virale du VHC qui caractérise l'action des AAD.

Globalement, le PRAC a estimé qu'il existe des éléments indiquant un risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés par les VHB/VHC traités par AAD et qu'une réactivation du VHB doit donc être considérée chez les patients co-infectés comme un risque identifié important devant faire l'objet d'une surveillance étroite dans le cadre des activités courantes de minimisation des risques.

Afin de minimiser le risque de réactivation du VHB, le PRAC a recommandé de réaliser un dépistage de l'infection à VHB chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par AAD et de surveiller et traiter les patients présentant une co-infection VHB/VHC selon les recommandations cliniques actuelles. Les informations sur le produit doivent inclure ces recommandations et informer les professionnels de la santé au sujet de ce risque. De plus, les patients doivent être invités à contacter leur médecin s'ils ont déjà été infectés par le VHB car une surveillance étroite s'avère alors nécessaire.

Carcinome hépatocellulaire

Concernant le risque de CHC lié au traitement par AAD, les TAMM ont été invités à réaliser un examen approfondi de toutes les données disponibles issues d'essais cliniques, d'études d'observation, de mentions spontanées et de la littérature publiée, sur les cas de CHC survenus chez des patients atteints d'hépatite C chronique après un traitement par AAD.

Une étude de Reig et al. (2016) a indiqué des cas de récurrence de CHC chez des patients traités par AAD; des résultats similaires ont été observés par Conti et al. (2016). D'autres données publiées issues de cohortes plus grandes n'ont pas corroboré ces résultats (Pol et al, 2016). Néanmoins, certaines de ces cohortes n'étaient pas conçues pour évaluer une récurrence de CHC, comme c'est le cas de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER, ou incluaient un nombre limité de patients ayant été atteints d'un CHC, ayant obtenu une réponse radiologique complète et ayant été ensuite traités par AAD, comme c'est le cas de la cohorte ANRS CO12 CirVir.

De manière générale, le PRAC a estimé que la réalisation d'études complémentaires se justifiait pour obtenir des informations supplémentaires sur le risque de récurrence du CHC associé au traitement par AAD, en vue de lever les incertitudes qui subsistent concernant ce risque potentiel et de tirer des conclusions sur la nécessité de fournir des recommandations supplémentaires sur la prise en charge clinique. Après avoir pris en compte toutes les données disponibles, le PRAC a estimé que les TMM devaient réaliser une étude prospective de sécurité et en fournir les résultats en utilisant les données issues d'une cohorte constituée d'un groupe bien défini de patients, sur la base d'un protocole agréé établissant les critères d'inclusion et de suivi des patients en termes de planification et de méthode de dépistage. Le protocole de cette étude devra être soumis au PRAC pour le 15 juin 2017 et les résultats de l'étude finale devront être présentés pour le 4^e trimestre de 2019.

Sur base des résultats obtenus par Reig et al, des inquiétudes quant au développement d'un CHC de novo chez des patients cirrhotiques infectés par le VHC et traités par ADD ont également été soulevées car ces patients peuvent être atteints d'un CHC qui n'est pas encore diagnostiqué. Les données d'essais cliniques sur l'incidence du CHC de novo indiquent des estimations ponctuelles plus élevées pour le CHC après l'obtention d'une RVS avec un schéma thérapeutique sans IFN qu'avec un schéma à base d'IFN, également lorsque les données étaient stratifiées en fonction de la présence d'une cirrhose. Néanmoins, il a été admis qu'il était difficile de contrôler totalement les facteurs confondants au cours de cette comparaison non randomisée. Il a été également estimé que l'impact des traitements à base d'AAD sur l'incidence et le type de CHC de novo doit faire l'objet d'un examen plus approfondi par les TMM au moyen d'une étude de cohorte prospective à réaliser chez des patients infectés par le VHC, sans antécédents de CHC, ayant une cirrhose compensée (CPT-A) et traités par AAD. La recherche doit déterminer de manière prospective les facteurs de risque connus du CHC et les examens d'imagerie à réaliser périodiquement pour établir le diagnostic de CHC, conformément aux recommandations cliniques européennes actuelles (EASL). Une étude de faisabilité sur l'utilisation des sources de données existantes à cette fin doit être soumise à l'évaluation du PRAC pour le 15 juin 2017. Si le résultat de cette étude sur l'utilisation des sources de données existantes devait indiquer une non-faisabilité, une proposition de collecte prospective des données doit être présentée.

Le PRAC a également estimé que «l'apparition du carcinome hépatocellulaire» et «la récurrence du carcinome hépatocellulaire» doivent être considérées comme des risques potentiels importants. De plus, «les patients ayant des antécédents de CHC» doivent être pris en compte dans les données manquantes car cette population de patients a été exclue des essais cliniques disponibles. Les PGR de tous ces produits doivent être mis à jour en conséquence.

En conclusion, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque des produits contenant des AAD restait favorable, sous réserve de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- Le PRAC a pris en considération la procédure prévue à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance pour les agents antiviraux à action directe (AAD) indiqués pour le traitement de l'hépatite C chronique.

- Le PRAC a évalué toutes les données soumises par écrit et pendant l'exposé oral présenté par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernant le risque de réactivation de l'hépatite B et les inquiétudes exprimées à la suite du signalement de cas de carcinome hépatocellulaire chez des patients utilisant des AAD, ainsi que les conclusions de la réunion du groupe scientifique consultatif sur l'infection à VIH/les maladies virales.
- Concernant la réactivation du VHB, le PRAC a conclu que les données disponibles indiquent un risque de réactivation du VHB chez les patients co-infectés par le VHB/VHC et traités par AAD pour une hépatite C chronique. Le PRAC a estimé que tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B avant l'instauration du traitement par AAD. Les patients ayant une co-infection VHB/VHC doivent également faire l'objet d'une surveillance pendant et après le traitement, conformément aux recommandations cliniques actuelles. Sur base de ces recommandations, les informations sur le produit incluront une mise en garde sur le risque de réactivation de l'hépatite B.
- Concernant le risque de récurrence du CHC chez les patients traités par AAD, le PRAC a estimé que des données supplémentaires sont nécessaires concernant l'impact du traitement par AAD sur l'incidence de récurrence du CHC. Tous les TAMM d'AAD réaliseront une étude de sécurité prospective auprès d'un groupe bien défini de patients, sur la base d'un protocole agréé établissant les critères d'inclusion et de suivi des patients. Une étude conjointe est recommandée.
- Le PRAC a également estimé que l'impact des traitements à base d'AAD sur l'incidence et le type de carcinome hépatocellulaire de novo doit faire l'objet d'un examen plus approfondi au moyen d'une étude de cohorte prospective à réaliser chez des patients infectés par le VHC et atteints de cirrhose. Une étude conjointe est recommandée.

Au vu des informations ci-dessus, le comité a considéré que le rapport bénéfice/risque des antiviraux à action directe reste favorable, sous réserve de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi et Viekirax.

Avis du CHMP et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions scientifiques générales ainsi que les motifs de sa recommandation.

Conformément à la recommandation du PRAC, afin d'évaluer le risque de récurrence de carcinome hépatocellulaire associé au traitement par des antiviraux à action directe, les TAMM réaliseront une étude de sécurité prospective et en fourniront les résultats en utilisant les données issues d'une cohorte constituée d'un groupe bien défini de patients, sur la base d'un protocole agréé établissant les critères d'inclusion et de suivi des patients en termes de planification et de méthode de dépistage.

Après avoir pris en considération les délais proposés pour la soumission du rapport final de l'étude et sachant que le protocole doit être soumis pour le 15 juin 2017, le CHMP a estimé que la date de soumission du rapport final de l'étude doit être postposée au 2^e trimestre de 2021 afin de laisser suffisamment de temps pour parvenir à un accord sur un protocole conjoint et collecter des données suffisantes permettant de répondre de manière adéquate à la question scientifique.

Le texte relatif à la condition d'autorisation de mise sur le marché a été modifié en conséquence.

De plus, des résultats intermédiaires doivent être soumis à l'évaluation du PRAC pour le 4^e trimestre de 2019.

Le PGR doit être actualisé en conséquence dans les 3 mois suivant l'émission de cet avis du CHMP.

Conclusions générales

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi et Viekirax reste favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi et Viekirax.

Ce médicament n'est plus autorisé